



FICHA TÉCNICA

ROSUVASTATINA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

Rosuvastatina

10mg

Comprimidos recubiertos

Rosuvastatina

20mg

Comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Rosuvastatina cálcica equivalente a Rosuvastatina base 10mg

Rosuvastatina cálcica equivalente a Rosuvastatina base 20mg

Excipientes: Lactosa monohidratada 93%, Celulosa microcristalina tipo 102, Carbonato de calcio ligero, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio, Talco, Opadry II Blanco 85F28751, Color FD&C Rojo # 40 Laca, Color FD&C Amarillo # 6 Laca, Óxido de Hierro Rojo, Agua purificada.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hiperlipidemia y dislipidemia mixta

La rosuvastatina está indicada como tratamiento complementario a la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol-total, colesterol-LDL, ApoB, colesterol- no HDL y triglicéridos y para aumentar el colesterol-HDL en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. Los agentes que alteran los lípidos deben usarse además de una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol cuando la respuesta a la dieta y a las intervenciones no farmacológicas por sí solas no hayan sido adecuadas.

Pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar

Rosuvastatina está indicado como complemento de la dieta para:

- reducir los niveles de C-total, C-LDL y ApoB en niños y adolescentes de 8 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica si después de un ensayo adecuado de terapia dietética se presentan los siguientes hallazgos: C-LDL > 190 mg/dl, o > 160 mg/dl junto con antecedentes familiares positivos de enfermedad cardiovascular prematura (ECV) o dos o

PI: PE_ROSUVASTATINA_COMP_REC_10MG_20MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0216693
Annotated: VV-LBL-0216694

PIL ASOCIADO: PE_ROSUVASTATINA_COMP_REC_10MG_20MG_PIL_L
Clean: VV-LBL-0216695
Annotated: VV-LBL-0216696



FICHA TÉCNICA

más factores de riesgo de ECV.

- Reducir el C-LDL, C-total, C-no HDL y ApoB en niños y adolescentes de 7 a 17 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica, ya sea solo o con otros tratamientos para reducir los lípidos (p. ej., aféresis de LDL).

Hipertrigliceridemia

La rosuvastatina está indicada como terapia adyuvante a la dieta para el tratamiento de los pacientes adultos con hipertrigliceridemia.

Disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III)

La rosuvastatina está indicada como un adyuvante a la dieta para el tratamiento de los pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III).

Pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota

La rosuvastatina está indicada como tratamiento adyuvante a otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de LDL) o solo, si estos tratamientos no están disponibles para reducir el C-LDL, C-total y ApoB en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Retraso de la progresión de la aterosclerosis

La rosuvastatina está indicada como terapia adyuvante a la dieta para retrasar la progresión de la aterosclerosis en los pacientes adultos como parte de la estrategia de tratamiento para disminuir el C-total y el C-LDL a las concentraciones objetivo.

Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular

En los individuos sin enfermedad cardíaca coronaria clínicamente evidente, pero con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular basada en la edad ≥ 50 años en los hombres y ≥ 60 años en las mujeres, hsCRP ≥ 2 mg/L, y la presencia de al menos una enfermedad cardiovascular adicional al factor de riesgo como hipertensión, niveles bajos de C-HDL, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, rosuvastatina está indicado para:

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular
- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización arterial

Limitaciones de uso

La rosuvastatina no se ha estudiado en las dislipidemias de Fredrickson tipos I y V.



FICHA TÉCNICA

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto.

Información general sobre la dosificación

El rango de dosis de la rosuvastatina es de 5 a 40 mg oralmente, una vez al día. La dosis de inicio habitual es de 10-20 mg. La dosis inicial habitual en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 20mg una vez al día.

La dosis máxima de rosuvastatina de 40 mg debe usarse solo para aquellos pacientes que no han logrado su objetivo de C-LDL utilizando la dosis de 20 mg [consulte Advertencias y precauciones.

La rosuvastatina puede ser administrada como dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimento. El comprimido debe tragarse entero.

Cuando se inicie el tratamiento con la rosuvastatina o cuando se cambie de otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa, primero se debe utilizar la dosis inicial de rosuvastatina adecuada y sólo luego se debe ajustar de acuerdo a la respuesta del paciente y el objetivo individualizado del tratamiento.

Después del inicio o tras la titulación de la rosuvastatina, los niveles de lípidos deben analizarse dentro de 2 a 4 semanas y se debe ajustar la dosis debe ajustarse en consecuencia.

Dosificación pediátrica

En el hipercolesterolemia familiar heterocigótica, el rango de dosis recomendado es de 5 a 10 mg por vía oral una vez al día en pacientes de 8 a menos de 10 años de edad, y de 5 a 20 mg por vía oral una vez al día en pacientes de 10 a 17 años de edad.

En el hipercolesterolemia familiar homocigótica, la dosis recomendada es de 20 mg por vía oral una vez al día en pacientes de 7 a 17 años.

Dosificación en pacientes asiáticos

En pacientes asiáticos, se debe considerar el inicio del tratamiento de rosuvastatina con 5mg una vez al día debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El aumento sistémico de la exposición se debe tomar en consideración en el tratamiento de pacientes asiáticos no controlados adecuadamente con dosis de hasta 20 mg/día. [ver Uso en poblaciones específicas (3.6) y Propiedades Farmacológicas (4.0)].

Uso con Terapia Concomitante

Pacientes que toman ciclosporina y darolutamida

La dosis de rosuvastatina no debe exceder los 5 mg una vez al día [ver Advertencias y precauciones (3.4) e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción(3.5) y Propiedades Farmacológicas (4.0)].

Pacientes en tratamiento con gemfibrozilo

Evite el uso concomitante de rosuvastatina con gemfibrozil. Si no se puede evitar el uso concomitante, inicie rosuvastatina no a 5mg una vez al día [ver Advertencias y precauciones (3.4) e



FICHA TÉCNICA

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (3.5) y Propiedades Farmacológicas (4.0)].

Pacientes que toman regorafenib

El uso concomitante de ROSUVASTATINA y regorafenib, la dosis de ROSUVASTATINA no debe exceder los 10 mg una vez al día [ver Advertencias y precauciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades Farmacológicas].

Pacientes que toman atazanavir y ritonavir, lopinavir y ritonavir, simeprevir o una combinación de asabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, elbasvir/grazoprevir, sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir

Empezar el tratamiento de rosuvastatina con 5 mg una vez al día. La dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg una vez al día [ver Advertencias y precauciones (3.4) e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (3.5) y Propiedades Farmacológicas (4.0)].

Dosis en pacientes con deterioro renal grave

En los pacientes con deterioro renal grave ($\text{Clcr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) que no están en hemodiálisis, la dosis de la Rosuvastatina debe iniciarse con 5 mg una vez al día y no exceder de 10 mg una vez al día [ver Uso en Poblaciones específicas (3.6) y Propiedades Farmacológicas (4.0)].

3.3 CONTRAINDICACIONES

La rosuvastatina está contraindicada en las siguientes condiciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, prurito, urticaria y angioedema con la rosuvastatina [ver Reacciones adversas (3.8)].
- Pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de los niveles de las transaminasas hepáticas [ver Advertencias y precauciones (3.4)].
- Embarazo [ver Uso en poblaciones específicas (3.6)].
- Lactancia. Los datos limitados indican que rosuvastatina está presente en la leche materna. Debido a que las estatinas tienen el potencial de producir reacciones adversas graves en los lactantes, las mujeres que requieren tratamiento con rosuvastatina no deben amamantar a sus hijos. [ver Uso en poblaciones específicas (3.6)].

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Efectos del músculo esquelético

Se han reportado casos de miopatía y rhabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo la rosuvastatina. Estos riesgos pueden presentarse con cualquier nivel de dosis, pero se incrementa con la dosis más alta (40 mg).

Se debe prescribir la rosuvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes de miopatía (por ejemplo, edad ≥ 65 años, hipotiroidismo tratado inadecuadamente, deterioro renal).

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con la rosuvastatina puede aumentar con la administración concomitante de gemfibrozilo, algunas otras terapias hipolipemiantes, otros



FICHA TÉCNICA

(fibratos o niacina), Ciclosporina, Darolutamida, Regorafenib, Atazanavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir, Simeprevir o una combinación de Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, Dasabuvir/Ombitasvir/Paritaprevir /Ritonavir, Elbasvir/Grazoprevir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir, todas las combinaciones con Ledipasvir (incluido Ledipasvir/Sofosbuvir) [ver *Indicaciones terapéuticas (3.1) e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (3.5)*]. Los casos de miopatía, incluyendo rabdomiólisis, se han reportado con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la rosuvastatina, coadministrado con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe rosuvastatina con colchicina [ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción (3.5)*].

El tratamiento con Rosuvastatina debe discontinuarse si se presenta una elevación marcada de las concentraciones de la creatina quinasa o si se diagnostica o si se sospecha de miopatía. El tratamiento con la rosuvastatina debe suspenderse temporalmente en cualquier paciente con alguna afección aguda y grave sugestiva de miopatía o que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis (por ejemplo, sepsis, hipotensión, deshidratación, cirugía mayor, traumatismo, enfermedades metabólicas severas, endocrinas y trastornos electrolíticos o convulsiones descontroladas).

Todos los pacientes deben ser advertidos de informar rápidamente a su médico sobre el dolor, la sensibilidad, o debilidad muscular inexplicable, especialmente si son acompañados por malestar o fiebre o si persisten los signos y síntomas musculares después de interrumpir rosuvastatina.

Miopatía necrotizante inmunomediada

Ha habido informes raros de miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM), una miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. La IMNM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y creatina cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; anticuerpo anti-HMG CoA reductasa positivo; biopsia de músculo que muestra miopatía necrotizante; y mejora con agentes inmunosupresores. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede requerirse tratamiento con agentes inmunosupresores. Considere cuidadosamente el riesgo de IMNM antes de iniciar una estatina diferente. Si se inicia la terapia con una estatina diferente, vigile los signos y síntomas de IMNM.

Anormalidades de las enzimas hepáticas

Se recomienda que se realicen pruebas de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento de Rosuvastatina, y si ocurren signos o síntomas de daño hepático.

Se han reportado aumento de las transaminasas séricas (AST [SGOT] o ALT [SGPT]) con el empleo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo Rosuvastatina. En la mayoría de los casos, las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron durante el tratamiento continuo o después de una interrupción breve del tratamiento. Hubo dos casos de ictericia cuya relación causal con el tratamiento de rosuvastatina no se pudo determinar y que se resolvió después de la discontinuación del tratamiento. No hubo casos de insuficiencia hepática o enfermedad hepática irreversible en estos estudios.

En un análisis acumulado de los estudios controlados con placebo, los incrementos de las transaminasas séricas >3 veces el límite superior normal ocurrió en el 1.1% de los pacientes que tomaron rosuvastatina versus el 0.5% de los pacientes tratados con placebo.

Ha habido informes poco frecuentes posteriores a la comercialización de insuficiencias hepáticas fatales y no fatales en pacientes que toman estatinas, incluyendo la rosuvastatina. Si la lesión hepática grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia ocurren durante el tratamiento con rosuvastatina, interrumpa el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una



FICHA TÉCNICA

etiología alterna, no reinicie la rosuvastatina.

La rosuvastatina debe emplearse con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol y/o que tienen historia de enfermedad hepática crónica [ver Propiedades Farmacológicas (4.0)]. La enfermedad hepática activa, que puede incluir la elevación persistente e inexplicable de las transaminasas, es una contraindicación al uso de la rosuvastatina [ver *Contraindicaciones* (3.3)].

Anticoagulantes cumarínicos concomitantes

Se debe tener precaución cuando se administren anticoagulantes junto con rosuvastatina, debido a la potenciación del efecto de los anticoagulantes del tipo de la cumarina en la prolongación del tiempo de protrombina/INR. En pacientes que toman anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina de forma concomitante, se debe determinar el INR antes de iniciar la Rosuvastatina y frecuentemente al principio del tratamiento para asegurar que no ocurra alguna alteración significativa del INR [ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción* (3.5)].

Proteinuria y hematuria

En el programa de estudios clínicos de rosuvastatina, se observaron proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica entre los pacientes tratados con rosuvastatina. Estos hallazgos fueron más frecuentes en los pacientes que tomaron 40 mg de rosuvastatina en comparación con las dosis menores de rosuvastatina o los inhibidores de la HMG-CoA reductasa usados como comparadores, aunque generalmente fue transitoria y no se asoció al empeoramiento de la función renal. Aunque no se conoce el significado clínico de este hallazgo, se debe considerar la reducción de la dosis en pacientes en tratamiento con rosuvastatina y proteinuria y/o hematuria inexplicadas y persistentes durante el examen de orina rutinario.

Efectos endocrinos

Se han reportado incrementos de la concentración de la HbA1c y de la glucosa sérica en ayuno con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina. Basado en datos de ensayos clínicos con rosuvastatina, en algunos casos estos aumentos pueden exceder el umbral para el diagnóstico de la diabetes mellitus [ver *Reacciones adversas* (3.8)].

Aunque los estudios clínicos han mostrado que la rosuvastatina sola no reduce la concentración plasmática del cortisol ni deteriora la reserva adrenal, se debe tener precaución si la rosuvastatina se administra de forma concomitante con fármacos que pueden disminuir las concentraciones o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas como el ketoconazol, la espironolactona y la cimetidina.

Uso en poblaciones específicas:

Uso pediátrico

En niños y adolescentes de 8 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la seguridad y eficacia de rosuvastatina como complemento de la dieta para reducir los niveles de colesterol total, C-LDL y ApoB cuando, después de un ensayo adecuado de terapia dietética, C-LDL excede los 190 mg/dl o cuando el C-LDL excede los 160 mg/dl y hay antecedentes familiares positivos de ECV prematura o dos o más factores de riesgo de ECV, se establecieron en un ensayo controlado y en un ensayo abierto no controlado. [consulte Estudios clínicos)]. No se ha establecido la eficacia a largo plazo de la terapia con rosuvastatina iniciada en la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la edad adulta.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de rosuvastatina en pacientes de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota en un ensayo clínico controlado de 12 semanas de duración seguido de 40 semanas de exposición abierto. Los pacientes tratados con 5 mg, 10 mg, y



FICHA TÉCNICA

20 mg al día rosuvastatina tenían un perfil de experiencias adversas generalmente similar a la de los pacientes tratados con el placebo [ver Reacciones adversas(3.8)]. No hubo ningún efecto detectable de rosuvastatina en el crecimiento, peso, índice de masa corporal(IMC), o la maduración sexual en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad).

ROSUVASTATINA no se ha estudiado en ensayos clínicos controlados que incluyan pacientes prepúberes o pacientes menores de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Sin embargo, la seguridad y la eficacia de ROSUVASTATINA se evaluaron en un ensayo abierto no controlado de dos años que incluyó a niños y adolescentes de 8 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica [consulte Estudios clínicos]. La seguridad y eficacia de ROSUVASTATINA para reducir el C-LDL pareció en general coherente con la observada en pacientes adultos, a pesar de las limitaciones del diseño del estudio no controlado.

Se estudiaron niños y adolescentes de 7 a 15 años de edad con hipercolesterolemia familiar homocigótica en un estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo de 6 semanas con ROSUVASTATINA 20 mg una vez al día seguido de 12 semanas de tratamiento abierto [ver Estudios clínicos]. En general, el perfil de seguridad en este ensayo fue consistente con el perfil de seguridad establecido previamente en adultos.

Aunque no todas las reacciones adversas identificadas en la población adulta se han observado en los ensayos clínicos de niños y adolescentes, se deben considerar las mismas advertencias y precauciones para los adultos en niños y adolescentes. Se debe asesorar a las mujeres adolescentes sobre los métodos anticonceptivos apropiados mientras reciben la terapia con ROSUVASTATINA [consulte Uso en poblaciones específicas].

Uso geriátrico

De los 10,275 pacientes en los estudios clínicos con Rosuvastatina, 3159 (31%) tenían 65 años de edad y más y 698 (6.8%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y en otra experiencia clínica reportada no se ha identificado ninguna diferencia en la respuesta entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Los pacientes ancianos tienen un riesgo mayor de miopatía y la rosuvastatina debe prescribirse con precaución en los ancianos (ver Advertencias y precauciones (3.4) y Propiedades Farmacológicas (3.0)).

Insuficiencia renal

La exposición a la rosuvastatina no está influida por el deterioro renal leve a moderado ($CL_{cr} \geq 30$ mL/min/1.73 m²); La exposición a la rosuvastatina se incrementa a un grado clínicamente significativo en pacientes con deterioro renal grave que no se están sometiendo a hemodiálisis. La dosis de rosuvastatina debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ mL/min/1.73 m²) no requieren hemodiálisis y se requiere un ajuste de dosis (Ver *Indicaciones terapéuticas* (3.1), *Advertencias y precauciones* (3.4) y *Propiedades Farmacológicas* (4.0)).

Deterioro hepático

Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones de los niveles de las transaminasas hepáticas persistentes e inexplicadas. Se sabe que la enfermedad hepática crónica alcohólica aumenta la exposición a la rosuvastatina. Rosuvastatina debe ser utilizada con precaución en estos pacientes (ver *Contraindicaciones* (3.3), *Advertencias y precauciones* (3.4) y *Propiedades Farmacológicas* (4.0)).



FICHA TÉCNICA

Pacientes asiáticos

En estudios de farmacocinética se ha demostrado un aumento de aproximadamente 2 veces la exposición mediana a la rosuvastatina en sujetos asiáticos cuando se comparó con los controles caucásicos. Se debe ajustar la dosis de la rosuvastatina en pacientes asiáticos (*Indicaciones terapéuticas (3.1) y Propiedades Farmacológicas (4.0)*).

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Ciclosporina

La ciclosporina aumentó la exposición a rosuvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía. Por lo tanto, en pacientes que toman ciclosporina, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 5 mg una vez al día [ver Indicaciones terapéuticas (3.1), Advertencias y precauciones (3.4), y Propiedades Farmacológicas (4.0)].

Gemfibrozilo

Gemfibrozilo aumenta significativamente la exposición a la rosuvastatina. Debido a un aumento observado en el riesgo de miopatía / rhabdomiólisis, la terapia de combinación con rosuvastatina y gemfibrozilo debe ser evitado. Si se usan juntos, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg una vez al día [ver Propiedades Farmacológicas(4.0)].

Medicamentos antivirales

La coadministración de rosuvastatina con ciertos medicamentos antivirales tiene diferentes efectos sobre la exposición a rosuvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía.

La combinación de Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, que son medicamentos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC), aumenta la exposición a rosuvastatina. De manera similar, la combinación de Ledipasvir/Sofosbuvir puede aumentar significativamente la exposición a rosuvastatina. Para estas combinaciones de medicamentos anti-VHC, no se recomienda el uso concomitante con ROSUVASTATINA.

El simeprevir y las combinaciones de Dasabuvir/Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Elbasvir /Grazoprevir, Sofosbuvir/Velpatasvir y Glecaprevir/Pibrentasvir, que son medicamentos anti-VHC, aumentan la exposición a la rosuvastatina. Las combinaciones de Atazanavir/Ritonavir y Lopinavir/Ritonavir, que son medicamentos anti-VIH-1, aumentan la exposición a rosuvastatina [consulte la Tabla 4 - Farmacología clínica]. Para estos medicamentos antivirales, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg una vez al día.

Las combinaciones de fosamprenavir/ritonavir o tipranavir/ritonavir, que son medicamentos anti-VIH-1, producen poco o ningún cambio en la exposición a rosuvastatina. No es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con estas combinaciones [consulte Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

Darolutamida

La darolutamida aumentó la exposición a rosuvastatina más de 5 veces. Por lo tanto, en pacientes que toman darolutamida, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 5 mg una vez al día [consulte Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

Regorafenib

Regorafenib aumentó la exposición a rosuvastatina y puede aumentar el riesgo de miopatía. Si se



FICHA TÉCNICA

usan juntos, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg una vez al día [consulte Posología y administración, Advertencias y precauciones y Farmacología clínica].

Anticoagulantes cumarínicos

Rosuvastatina aumentó significativamente el INR de los pacientes que recibieron anticoagulantes cumarínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se administren los anticoagulantes cumarínicos junto con la rosuvastatina. En los pacientes que tomen anticoagulantes cumarínicos y rosuvastatina de manera concomitante, el INR debe determinarse antes de comenzar la rosuvastatina y lo suficientemente frecuente al principio del tratamiento para asegurar que no ocurra alguna alteración significativa del INR [ver Advertencias y precauciones (3.4) y Propiedades Farmacológicas (4.0)].

Niacina

El riesgo de los efectos sobre el músculo esquelético puede aumentar cuando Rosuvastatina se emplea en combinación con dosis de modificadores de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina. Se debe tener precaución cuando se prescribe con Rosuvastatina [ver Advertencias y precauciones (3.4)].

Fenofibrato

Cuando la rosuvastatina se coadministró con el fenofibrato no se observó ninguna elevación del ABC de Rosuvastatina ni del fenofibrato clínicamente significativa. Debido a que se sabe que el riesgo de miopatía durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se incrementa con el uso concomitante de fenofibratos, se debe tener precaución cuando se prescribe fenofibratos con Rosuvastatina. [Ver Advertencias y precauciones (3.4) y Propiedades Farmacológicas (4.0)].

Colchicina

Se han notificado casos de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis, con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo rosuvastatina, coadministrado con colchicina, y se debe tener precaución cuando se prescribe rosuvastatina con colchicina [ver Advertencias y precauciones (3.4)].

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD.

EMBARAZO *Resumen de riesgos*

Rosuvastatina está contraindicado para su uso en mujeres embarazadas ya que no se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas y no hay un beneficio aparente de la terapia con Rosuvastatina durante el embarazo. Debido a que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis de colesterol y posiblemente la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Rosuvastatina debe suspenderse tan pronto como se reconozca el embarazo [consulte Contraindicaciones (4)]. Los datos limitados publicados sobre el uso de rosuvastatina son insuficientes para determinar un riesgo asociado con el medicamento de malformaciones congénitas importantes o aborto espontáneo. En estudios de reproducción animal, no hubo efectos adversos en el desarrollo con la administración oral de rosuvastatina durante la organogénesis a exposiciones sistémicas equivalentes a una dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 40 mg/día en ratas o conejos (basado en el AUC y el área de superficie corporal, respectivamente). En ratas y conejos, se produjo una disminución de la supervivencia fetal/cachorro 12 veces y equivalente, respectivamente, a la MRHD de 40 mg/día [ver Datos].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo



FICHA TÉCNICA

estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Datos

Datos humanos

Los datos limitados publicados sobre rosuvastatina no han mostrado un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes o aborto espontáneo. Se han recibido informes raros de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina a otras estatinas. En una revisión de aproximadamente 100 embarazos seguidos prospectivamente en mujeres expuestas a simvastatina o lovastatina, las incidencias de anomalías congénitas, abortos espontáneos y muertes fetales/mortinatos no superaron lo que se esperaría en la población general. El número de casos es adecuado para excluir un aumento > 3 a 4 veces mayor de anomalías congénitas sobre la incidencia de base. En el 89% de los embarazos seguidos prospectivamente, el tratamiento farmacológico se inició antes del embarazo y se interrumpió en algún momento del primer trimestre cuando se identificó el embarazo.

Datos de animales

La rosuvastatina atraviesa la placenta en ratas y conejos y se encuentra en el tejido fetal y el líquido amniótico al 3% y al 20%, respectivamente, de la concentración plasmática materna después de una dosis única de 25 mg/kg por sonda oral el día 16 de gestación en ratas. Se observó una mayor distribución de tejido fetal (concentración plasmática materna del 25%) en conejos después de una dosis única de 1 mg/kg por sonda oral en el día 18 de gestación.

La administración de rosuvastatina no indicó un efecto teratogénico en ratas a ≤ 25 mg/kg/día o en conejos < 3 mg/kg/día (dosis equivalentes a la DMRH de 40 mg/día basada en el AUC y el área de superficie corporal, respectivamente).

En ratas mujeres que recibieron 5, 15 y 50 mg/kg/día antes del apareamiento y que continuaron hasta el día 7 de gestación, se produjo una disminución del peso corporal fetal (crías mujeres) y un retraso en la osificación a 50 mg/kg/día (10 veces la exposición humana a la dosis de MRHD de 40 mg/día según el AUC).

En ratas preñadas que recibieron 2, 10 y 50 mg/kg/día de rosuvastatina desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia (destete), se produjo una disminución de la supervivencia de las crías con 50 mg/kg/día (dosis equivalente a 12 veces la DMRH de 40 mg)/día de superficie corporal).

En conejas preñadas que recibieron 0,3, 1 y 3 mg/kg/día de rosuvastatina desde el día 6 de gestación hasta el día 18, se observó una disminución de la viabilidad fetal y la mortalidad materna a 3 mg/kg/día (dosis equivalente a la DMRH de 40 mg/día). día según el área de superficie corporal).

LACTANCIA

Resumen del riesgo

El uso de rosuvastatina está contraindicado durante la lactancia [consulte Contraindicaciones (4)]. Los datos limitados indican que rosuvastatina está presente en la leche materna. No hay información disponible sobre los efectos del medicamento en el lactante o los efectos del medicamento en la producción de leche. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en un lactante, advierta a los pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con rosuvastatina.

FERTILIDAD (mujeres y hombres con potencial reproductivo)

Anticoncepción:

Rosuvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [consulte



FICHA TÉCNICA

Uso en poblaciones específicas]. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con rosuvastatina.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han reportado.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas severas se discuten con mayor detalle en otras secciones de esta información para prescribir:

- Rabdomiolisis con mioglobinuria e insuficiencia renal aguda y miopatía (incluyendo miositis) [ver Advertencias y precauciones (3.4)].
- Anormalidades de las enzimas hepáticas [ver Advertencias y precauciones (3.4)].

Experiencia en estudios clínicos.

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En la base de datos de los estudios clínicos controlados de rosuvastatina (controlados con placebo o con comparador activo) de 5394 pacientes con una duración media del tratamiento de 15 semanas, el 1.4% de los pacientes discontinuaron debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron:

- mialgia
- dolor abdominal
- náusea

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas (incidencia $\geq 2\%$) en la base de datos de los estudios clínicos controlados de Rosuvastatina de 5394 pacientes fueron:

- dolor de cabeza
- mialgia
- dolor abdominal
- astenia
- náusea

Las reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes en estudios clínicos controlados con placebo y en una tasa mayor que con placebo se muestran en la Tabla 1. Estos estudios tuvieron una duración de tratamiento de hasta 12 semanas.

Tabla 1. Reacciones adversas * informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con ROSUVASTATINA y > Placebo en ensayos controlados con placebo (% de pacientes)

Reacciones adversas	Rosuvastatina 5 mg N=291	Rosuvastatina 10 mg N=283	Rosuvastatina 20 mg N=64	Rosuvastatina 40 mg N=106	Total Rosuvastatina 5 mg-40 mg N=744	Placebo N=382
Dolor de cabeza	5,5	4,9	3,1	8,5	5,5	5,0
Náusea	3,8	3,5	6,3	0	3,4	3,1
Mialgia	3,1	2,1	6,3	1,9	2,8	1,3



FICHA TÉCNICA

Astenia	2,4	3,2	4,7	0,9	2,7	2,6
Estreñimiento	2,1	2,1	4,7	2,8	2,4	2,4

* Reacciones adversas por término preferido de COSTART.

Otras reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos fueron dolor abdominal, mareos, hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, prurito, urticaria y angioedema) y pancreatitis. También se han informado las siguientes anomalías de laboratorio: proteinuria positiva con tira reactiva y hematuria microscópica [consulte Advertencias y precauciones]; niveles elevados de creatina fosfoquinasa, transaminasas, glucosa, glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina; y anomalías de la función tiroidea.

En el estudio METEOR, que incluyó a 981 participantes tratados con rosuvastatina 40 mg (n = 700) o placebo (n = 281) con una duración media del tratamiento de 1,7 años, el 5,6% de los sujetos tratados con Rosuvastatina versus el 2,8% de los sujetos tratados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron: mialgia, aumento de las enzimas hepáticas, dolor de cabeza y náuseas [consulte Estudios clínicos].

Las reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y en una tasa mayor que con placebo se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas * informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con rosuvastatina y > Placebo en el ensayo METEOR (% de pacientes)

Reacciones adversas	rosuvastatina 40 mg N=700	Placebo N=281
Mialgia	12,7	12,1
Artralgia	10,1	7,1
Dolor de cabeza	6,4	5,3
Mareo	4,0	2,8
CPK aumentado	2,6	0,7
Dolor abdominal	2,4	1,8
ALT > 3 veces el LSN †	2,2	0,7

* Reacciones adversas según el término preferido de MedDRA.

† Frecuencia registrada como valor de laboratorio anormal.

En el estudio JUPITER, 17.802 participantes fueron tratados con 20 mg de rosuvastatina (n = 8901) o placebo (n = 8901) durante una duración media de 2 años. Un porcentaje más alto de pacientes tratados con rosuvastatina frente a pacientes tratados con placebo, 6,6% y 6,2%, respectivamente, interrumpieron la medicación del estudio debido a un evento adverso, independientemente de la causalidad del tratamiento. La mialgia fue la reacción adversa más común que llevó a la interrupción del tratamiento.

En JUPITER, se notificó una frecuencia significativamente mayor de diabetes mellitus en los pacientes que tomaban rosuvastatina (2,8%) en comparación con los pacientes que tomaban placebo (2,3%). La HbA1c media aumentó significativamente en un 0,1% en los pacientes tratados con rosuvastatina en comparación con los pacientes tratados con placebo. El número de pacientes con una HbA1c > 6,5% al final del ensayo fue significativamente mayor en los pacientes tratados con rosuvastatina que en los tratados con placebo [consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Estudios clínicos (14.9)].

Las reacciones adversas notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes y en una tasa mayor que con placebo se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacciones adversas * informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con rosuvastatina y > Placebo en el ensayo JUPITER (% de pacientes)



FICHA TÉCNICA

Reacciones adversas	rosuvastatina 20 mg N=8901	Placebo N=8901
Mialgia	7,6	6,6
Artralgia	3,8	3,2
Estreñimiento	3,3	3,0
Diabetes mellitus	2,8	2,3
Náusea	2,4	2,3

* Reacciones adversas emergentes del tratamiento según el término preferido de MedDRA.

Pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigota

En un estudio controlado de 12 semanas en niños y niñas posmenarquales de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica con rosuvastatina 5 a 20 mg al día [consulte Uso en poblaciones específicas y Estudios clínicos], elevaciones en la creatina sérica Se observaron fosfoquinasa (CK) > 10 x LSN con mayor frecuencia en rosuvastatina en comparación con los niños tratados con placebo. Cuatro de 130 (3%) niños tratados con rosuvastatina (2 tratados con 10 mg y 2 tratados con 20 mg) tenían un aumento de CK > 10 x LSN, en comparación con 0 de 46 niños con placebo.

Experiencia de postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el empleo después de la aprobación de Rosuvastatina: artralgia, insuficiencia hepática fatal y no-fatal, hepatitis, ictericia, trombocitopenia, depresión, trastornos del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), neuropatía periférica, enfermedad pulmonar intersticial y ginecomastia. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se han notificado casos raros de miopatía necrotizante inmunomediada asociados al uso de estatinas [ver Advertencias y precauciones (3.4)].

Se han notificado casos raros post-comercialización de deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de memoria, falta de memoria, amnesia, deterioro de la memoria, confusión) asociados con el uso de estatinas. Los problemas cognitivos se han reportado para todas las estatinas. Los reportes son generalmente no serios, y reversibles tras la discontinuación de estatinas, con tiempos variables de inicio de los síntomas (1 día a años) y resolución de los síntomas (promedio de 3 semanas).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico en el caso de sobredosis. En este caso, el paciente debe ser tratado sintomáticamente y se deben instituir medidas de apoyo como se requieran. La hemodiálisis no aumenta significativamente el aclaramiento de la rosuvastatina.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

PI: PE_ROSUVASTATINA_COMP REC_10MG_20MG_PI_L
Clean: VV-LBL-0216693
Annotated: VV-LBL-0216694

PIL ASOCIADO: PE_ROSUVASTATINA_COMP REC_10MG_20MG_PIL_L
Clean: VV-LBL-0216695
Annotated: VV-LBL-0216696



FICHA TÉCNICA

ROSUVASTATINA (rosuvastatina cálcica) es un agente hipolipemiante sintético para administración oral.

El nombre químico de la rosuvastatina cálcica es bis [(E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il] (3R, 5S)-3, Sal de calcio del ácido 5-dihidroxihept-6-enoico] con la siguiente fórmula estructural:

La fórmula empírica de la rosuvastatina cálcica es $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2$ y el peso molecular es 1001.14. La rosuvastatina cálcica es un polvo blanco amorfo que es escasamente soluble en agua y metanol, y ligeramente soluble en etanol. La rosuvastatina cálcica es un compuesto hidrófilo con un coeficiente de reparto (octanol/agua) de 0,13 a un pH de 7,0.

Mecanismo de acción

Rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A a mevalonato, un precursor del colesterol. Los estudios en animales in vivo y en células de animales y de humanos cultivadas in vitro han mostrado que la rosuvastatina tiene una alta captura y selectividad para actuar en el hígado, el órgano blanco para la reducción del colesterol. En los estudios in vivo e in vitro, la rosuvastatina produce sus efectos modificadores de los lípidos de dos maneras. Primero, aumenta el número hepático de receptores de LDL en la membrana celular para aumentar la captura y el catabolismo de la LDL. Segundo, la rosuvastatina inhibe la síntesis hepática de VLDL, lo que reduce el número total de partículas de VLDL y LDL.

Farmacodinámica

La dosis de ROSUVASTATINA reduce de forma dependiente el colesterol LDL elevado y reduce el colesterol total y los triglicéridos y aumenta el colesterol HDL [consulte Estudios clínicos]. Una respuesta terapéutica a ROSUVASTATINA es evidente dentro de 1 semana de comenzar la terapia y el 90% de la respuesta máxima generalmente se logra en 2 semanas. La respuesta máxima generalmente se logra a las 4 semanas y se mantiene después de eso. La individualización de la dosis del medicamento debe basarse en la respuesta terapéutica [consulte Posología y administración].

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

- **Absorción:** en los estudios clínicos farmacológicos en el hombre, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron de 3 a 5 horas después de la dosis oral. Tanto la $C_{máx}$ como el ABC aumentaron en proporción aproximada a la dosis de rosuvastatina. La biodisponibilidad absoluta de la rosuvastatina es de aproximadamente el 20%.
La administración de la rosuvastatina con alimentos no afectó el ABC de rosuvastatina. El ABC de rosuvastatina no varió después de la administración del fármaco en la mañana o en la noche.
- **Distribución:** el volumen medio de distribución en el estado de equilibrio de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. El 88% de la rosuvastatina se une a las proteínas plasmáticas, mayormente a la albúmina. Esta unión es reversible e independiente de las concentraciones plasmáticas.
- **Eliminación:** La rosuvastatina se elimina principalmente por excreción en las heces. La vida media de eliminación de rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas.

Metabolismo

La rosuvastatina no se metaboliza extensamente; aproximadamente el 10% de una dosis



FICHA TÉCNICA

radiomarcada se recupera como metabolito. El metabolito principal es la N-desmetil rosuvastatina, que está formada principalmente por el citocromo P450 \ 2C9, y los estudios in vitro han demostrado que la N-desmetil rosuvastatina tiene aproximadamente entre un sexto y la mitad de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa del compuesto original. En general, más del 90% de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa plasmática activa se explica por el compuesto original.

Excreción

Tras la administración oral, la rosuvastatina y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (90%).

Después de una dosis intravenosa, aproximadamente el 28% del aclaramiento corporal total se realizó por vía renal y el 72% por vía hepática.

Poblaciones específicas:

- **Grupos raciales o étnicos:** un análisis de farmacocinética de poblaciones no reveló diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre grupos caucásicos, hispanos y negros o afrocaribeños. Sin embargo, los estudios de farmacocinética, incluyendo los realizados en los EE.UU. han demostrado una elevación de aproximadamente 2 veces la exposición mediana(ABC y Cmáx) en sujetos asiáticos cuando se comparó con un grupo control caucásico.
- **Género:** no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre hombres y mujeres.
- **Pacientes pediátricos:** En un análisis farmacocinético poblacional de dos ensayos pediátricos en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 10 a 17 años y de 8 a 17 años de edad, respectivamente, la exposición a rosuvastatina pareció comparable o inferior a la exposición a rosuvastatina en pacientes adultos.
- **Geriatría:** no hubo diferencias en las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina entre poblaciones ancianas (edad \geq 65 años) y no ancianas.
- **Deterioro renal:** el deterioro renal leve a moderado ($CL_{Cr} \geq 30$ mL/min/1.73 m²) no tuvo influencia sobre las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron a un grado clínicamente significativo (cerca de 3 veces) en los pacientes con deterioro renal grave ($CL_{Cr} < 30$ mL/min/1.73 m²) que no se sometían a hemodiálisis en comparación con los sujetos sanos($CL_{Cr} > 80$ mL/min/1.73 m²).
- **Hemodiálisis:** las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de rosuvastatina en pacientes con hemodiálisis crónica fueron aproximadamente un 50% mayores en comparación con los sujetos voluntarios sanos con función renal normal.
- **Deterioro hepático:** en pacientes con enfermedad hepática crónica alcohólica, las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentaron modestamente. En los pacientes con enfermedad de Child-Pugh A, la Cmáx y el ABC se incrementaron en un 60% y 5%, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. En los pacientes con enfermedad de Child-Pugh B, la Cmáx y el ABC se incrementaron en un 100% y 21%, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal.

Interacciones fármaco-fármaco

La depuración de rosuvastatina no depende del metabolismo por el citocromo P450 3A4 en grado clínicamente significativo.

Rosuvastatina es un sustrato para ciertas proteínas transportadoras incluyendo el transportador hepático de captación de aniones orgánicos transporte de poliproteína 1B1 (OATP1B1) y transportador de salida de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración concomitante de rosuvastatina con medicamentos que son inhibidores de estas proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, ciertos inhibidores de la proteasa del VIH) puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.

Tabla 4. Efecto de los fármacos coadministrados sobre la exposición sistémica a la rosuvastatina



FICHA TÉCNICA

Medicamento coadministrado y régimen de dosificación	Rosuvastatina		
	Relación media (relación con/sin sustancia coadministrada) Sin efecto = 1.0		
	Dosis (mg)*	Cambio en AUC	Cambio en C _{máx}
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) una vez al día durante 15 días	Dosis única de 10 mg	7.39 [†] (6.68-8.18) ³	18.88 [†] (16.23-21.96) ³
Ciclosporina: se requiere una dosis estable (75 mg a 200 mg dos veces al día)	10 mg una vez al día durante 10 días	7.1 [†]	11 [†]
Darolutamida 600 mg dos veces al día, 5 días	5 mg, dosis única	5.2 [†]	~5 [†]
Regorafenib 160 mg dosis diaria, 14 días	5 mg, dosis única	3.8 [†]	4.6 [†]
Combinación de atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg una vez al día durante 8 días	10 mg	3.1 [†]	7 [†]
Simeprevir 150 mg una vez al día, 7 días	10 mg, dosis única	2.8 [†] (2.3-3.4) ‡	3.2 [†] (2.6-3.9) ‡
Velpatasvir 100 mg una vez al día	10 mg, dosis única	2.69 [†] (2.46-2.94) ³	2.61 [†] (2.32-2.92) ³
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg + dasabuvir 400 mg dos veces al día	Dosis única de 5 mg	2.59 [†] (2.09-3.21) ‡	7.13 [†] (5.11-9.96) ‡
Elbasvir 50 mg/grazoprevir 200 mg una vez al día	Dosis única de 10 mg	2.26 [†] (1.89-2.69) ‡	5.49 [†] (4.29-7.04) ‡
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día	5 mg una vez al día	2.15 [†] (1.88-2.46) ‡	5.62 [†] (4.80-6.59) ‡
Combinación de lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dos veces al día durante 17 días	20 mg una vez al día durante 7 días	2.1 [†] (1.7-2.6) ‡	5 [†] (3.4-6.4) ‡
Gemfibrozil 600 mg dos veces al día durante 7 días	80 mg	1.9 [†] (1.6-2.2) ‡	2.2 [†] (1.8-2.7) ‡
Eltrombopag 75 mg una vez al día, 5 días	10 mg	1.6 (1.4-1.7) ‡	2 (1.8-2.3) ‡
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día, 7 días	10 mg una vez al día durante 7 días	1.5 (1.0-2.1) ‡	2.4 (1.6-3.6) ‡
Combinación de tipranavir/ritonavir 500 mg/200 mg dos veces al día durante 11 días	10 mg	1.4 (1.2-1.6) ‡	2.2 (1.8-2.7) ‡
Dronedarona 400 mg dos veces al día	10 mg	1.4	
Itraconazol 200 mg una vez al día, 5 días	10 mg o 80 mg	1.4 (1.2-1.6) ‡ 1.3 (1.1-1.4) ‡	1.4 (1.2-1.5) ‡ 1.2 (0.9-1.4) ‡
Ezetimiba 10 mg una vez al día, 14 días	10 mg una vez al día durante 14 días	1.2 (0.9-1.6) ‡	1.2 (0.8-1.6) ‡
Fosamprenavir/ritonavir	10 mg	1.1	1.5



FICHA TÉCNICA

700 mg/100 mg dos veces al día durante 7 días			
Fenofibrato 67 mg TID durante 7 días	10 mg	↔	1.2 (1.1-1.3) †
Rifampicina 450 mg una vez al día, 7 días	20 mg	↔	
Antiácido combinado de hidróxido de magnesio y aluminio Administrado simultáneamente Administrado con 2 horas de diferencia	40 mg 40 mg	0.5 (0.4-0.5) † 0.8 (0.7-0.9) †	0.5 (0.4-0.6) † 0.8 (0.7-1.0) †
Ketoconazol 200 mg dos veces al día durante 7 días	80 mg	1.0 (0.8-1.2) †	1.0 (0.7-1.3) †
Fluconazol 200 mg una vez al día durante 11 días	80 mg	1.1 (1.0-1.3) †	1.1 (0.9-1.4) †
Eritromicina 500 mg una vez al día durante 7 días	80 mg	0.8 (0.7-0.9) †	0.7 (0.5-0.9) †

Una vez al día = una vez al día, dos veces al día = dos veces al día, TID = tres veces al día, QID = cuatro veces al día

* Dosis única a menos que se indique lo contrario

† Clínicamente significativo [consulte Posología y administración y Advertencias y precauciones]

‡ Relación media con IC del 90% (con/sin medicamento coadministrado, p. Ej., 1 = sin cambios, 0,7 = disminución del 30%, 11 = aumento de 11 veces en la exposición)

Tabla 5. Efecto de la coadministración de la rosuvastatina sobre la exposición sistémica a otros fármacos

Dosis de rosuvastatina Régimen	Sustancia coadministrada	Razón media (razón con/sin sustancia coadministrada) Sin efecto = 1.0	
		Cambio en AUC	Cambio en C _{máx}
40 mg una vez al día por 10 días	Warfarina * Dosis única de 25 mg	R- Warfarin 1.0 (1.0-1.1) †	R-Warfarin 1.0 (0.9-1.0) †
		S-Warfarin 1.1 (1.0-1.1) †	S-Warfarin 1.0 (0.9-1.1) †
40 mg una vez al día por 12 días	Digoxina Dosis única de 0,5 mg	1.0 (0.9-1.2) †	1.0 (0.9-1.2) †
40 mg una vez al día por 28 días	Anticonceptivo oral (etinilestradiol 0.035 mg y norgestrel 0.180, 0.215 y 0.250 mg) una vez al día por 21 días	EE 1.3 (1.2-1.3) †	EE 1.3 (1.2-1.3) †
		NG 1.3 (1.3-1.4) †	NG 1.2 (1.1-1.3) †

* Efectos farmacodinámicos clínicamente significativos [consulte Advertencias y precauciones]

† Relación media con IC del 90% (con/sin medicamento coadministrado, p. Ej., 1 = sin cambios, 0,7 = disminución del 30%, 11 = aumento de 11 veces en la exposición)



FICHA TÉCNICA

Farmacogenómica

Disposición de inhibidores de la reductasa HMG-CoA, incluido rosuvastatina, implica proteínas transportadoras OATP1B1 y otros. Mayores concentraciones plasmáticas de rosuvastatina se han reportado en muy pequeños grupos de pacientes (n = 3 a 5) que tienen dos alelos de función reducida del gen que codifica OATP1B1 (SLCO1B1 521T> C). La frecuencia de este genotipo (es decir, SLCO1B1 521 C / C) es generalmente menor que 5% en la mayoría de los grupos raciales / étnicos. El impacto de este polimorfismo en la eficacia y / o seguridad de la rosuvastatina no se ha establecido claramente.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas en ratas a niveles de dosis de 2, 20, 60 u 80 mg/kg/día por sonda oral, la incidencia de pólipos estromales uterinos aumentó significativamente en las mujeres a 80 mg/kg/día en dosis sistémicas. exposición 20 veces la exposición humana a 40 mg/día según el AUC. No se observó una mayor incidencia de pólipos con dosis más bajas.

En un estudio de carcinogenicidad de 107 semanas en ratones que recibieron 10, 60 o 200 mg/kg/día por sonda oral, se observó un aumento de la incidencia de adenoma/carcinoma hepatocelular a 200 mg/kg/día con exposiciones sistémicas 20 veces superiores a la exposición humana. a 40 mg/día según el AUC. No se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares a dosis más bajas.

La rosuvastatina no fue mutagénica ni clastogénica con o sin activación metabólica en la prueba de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, la prueba de linfoma de ratón y la prueba de aberración cromosómica en células pulmonares de hámster chino. La rosuvastatina fue negativa en la prueba de micronúcleos de ratón in vivo.

En estudios de fertilidad en ratas con dosis por sonda oral de 5, 15, 50 mg/kg/día, los machos fueron tratados durante 9 semanas antes y durante el apareamiento y las mujeres fueron tratadas 2 semanas antes del apareamiento y durante el apareamiento hasta el día 7 de gestación. Se observó un efecto sobre la fertilidad a 50 mg/kg/día (exposiciones sistémicas de hasta 10 veces la exposición humana a 40 mg/día según el AUC). En testículos de perros tratados con rosuvastatina a 30 mg/kg/día durante un mes, se observaron células gigantes espermatídicas. Se observaron células gigantes espermáticas en monos después de un tratamiento de 6 meses a 30 mg/kg/día además de la vacuolación del epitelio tubular seminífero. Las exposiciones en el perro fueron 20 veces y en el mono 10 veces la exposición humana a 40 mg/día según el área de superficie corporal. Se han observado resultados similares con otros medicamentos de esta clase.

Toxicología o farmacología animal

Toxicidad del sistema nervioso central

Se han observado lesiones vasculares del SNC, caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltración de células mononucleares de espacios perivasculares, en perros tratados con



FICHA TÉCNICA

varios otros miembros de esta clase de medicamentos. Un medicamento químicamente similar de esta clase produjo degeneración del nervio óptico dependiente de la dosis (degeneración walleriana de las fibras retinogénicas) en perros, a una dosis que produjo niveles plasmáticos del medicamento unas 30 veces superiores al nivel medio del medicamento en humanos que tomaban la dosis más alta recomendada. Se observó edema, hemorragia y necrosis parcial en el intersticio del plexo coroideo en una perra sacrificada moribunda el día 24 a 90 mg/kg/día por sonda oral (exposiciones sistémicas 100 veces la exposición humana a 40 mg/día basado en AUC). Se observó opacidad corneal en perros tratados durante 52 semanas a 6 mg/kg/día por sonda oral (exposiciones sistémicas 20 veces la exposición humana a 40 mg/día según el AUC). Se observaron cataratas en perros tratados durante 12 semanas mediante sonda oral a 30 mg/kg/día (exposiciones sistémicas 60 veces la exposición humana a 40 mg/día según el AUC). Se observaron displasia de retina y pérdida de retina en perros tratados durante 4 semanas con sonda oral a 90 mg/kg/día (exposiciones sistémicas 100 veces la exposición humana a 40 mg/día según el AUC). Las dosis \leq 30 mg/kg/día (exposiciones sistémicas \leq 60 veces la exposición humana a 40 mg/día según el AUC) no revelaron hallazgos retinianos durante el tratamiento hasta por un año.

Estudio de toxicología juvenil

En un estudio juvenil, las ratas fueron dosificadas por sonda oral con 10 o 50 mg/kg/día desde el destete durante 9 semanas antes del emparejamiento, durante el emparejamiento y hasta el día antes de la necropsia para machos o hasta el día 7 de gestación para las mujeres. No se observaron efectos sobre el desarrollo sexual, la apariencia testicular y epididimaria o la fertilidad a ninguno de los niveles de dosis (2 veces o hasta 24 veces la exposición humana (AUC) a la dosis pediátrica máxima de 20 mg/día).

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidratada 93%

Celulosa microcristalina tipo 102

Carbonato de calcio ligero

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Dióxido de silicio

Talco, Opadry II Blanco 85F28751

Color FD&C Rojo # 40 Laca

Color FD&C Amarillo # 6 Laca

Óxido de Hierro Rojo

Agua purificada.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.



FICHA TÉCNICA

5.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la humedad y la luz.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja plegadiza de cartulina maule reverso blanco y caja plegadiza de cartulina duplex reverso crema conteniendo comprimidos recubiertos en envase blíster de Aluminio – PVC/PVDC incoloro.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ninguno

6 REFERENCIA

CRESTOR- rosuvastatin calcium tablet, film coated

USA – FDA

AstraZeneca

Revisión 10/2020

<https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/services/spl/set-ids/cf032216-d184-438a-bbb1-3eb16e33aefb/spl-doc?hl=crestor>

REVISIÓN LOCAL

Versión 2

Fecha de revisión: febrero 2021